

Válaszok Dr. Horváth Örs Péter opponensi véleményére

Köszönöm Horváth Örs professzor Úrnak, hogy elvállalta doktori értekezésem véleményezését!

Az opponensi véleményben megfogalmazott kérdésekre azok sorrendjében válaszolok:

- 1. kérdés: Miért nem csökken az emlőrák halálozása, amikor egyre jobb chemo- és radiotherápiás módszerek állnak rendelkezésre és a konszenzus konferenciák a sebészi tevékenység minimalizálását írják elő?**

Válasz: A női emlőrák halálozása Magyarországon valóban stagnál, a KSH adatai alapján a 2004 és 2013 között eltelt 10 évben évente 2011 és 2285 között ingadozott az évente regisztrált emlőrákos halálozások száma. A stagnáló halálozási számot azonban a folyamatosan emelkedő incidenciában lehet objektíven értékelni. A Nemzeti Rákregiszter adatai alapján a női emlőrák éves incidenciája az elmúlt években folyamatosan emelkedett: 2007-ben 6593, míg 2014-ben már 7880 új emlőrákos esetet regisztráltunk Magyarországon. A 7 év alatt mintegy 1300 esettel emelkedő incidenciával mellett stagnáló halálozási adatok azt jelzik, hogy az emlőrák kezelésének eredményei jelentősen javultak az elmúlt években. Ennek oka – véleményem szerint – multifaktoriális, szerepet játszik benne az emlőszűrés, a jobb képalkotó és patológiai diagnosztika, a sebészi és radiotherápiás technikák fejlődése, valamint az egyre hatékonyabb szisztémás kezelések (hormonterápia, kemoterápia és célzott terápia).

- 2. kérdés: A tézisfüzetben olvasható: „a besorolás feltételei a következők voltak többek között ”0, I. vagy II. stádiumú emlőrák”. A 0 stádiumú emlőrák az in situ cc-t jelenti, amiből nem biztos, hogy invazív rák lesz és ezáltal nem fog áttétet sem adni és recidiválni sem. Indokolt-e a besugárzása? A II. stádiumban már lehet nyirokcsomó áttét és lehet a daganat akár 5 cm-es is. Nyilván korai stádiumok között jelentős a prognózis különbség. Érdemes ezeket együtt értékelni?**

Válasz: A ductalis carcinoma in situ (DCIS) invazivitás hiányában áttétet nem ad, de emlőmegtartó műtét után a sugárkezelés szignifikánsan csökkenti a helyi daganatkiújulás arányát. Az EBCTCG négy randomizált vizsgálat metanalízisével (Ref.: J Natl Cancer Inst Monogr. 2010;41:162-177) igazolta, hogy DCIS emlőmegtartó műtétje után a sugárkezelés 28,1%-ról 12,9%-ra csökkenti a lokális recidívák 10 éves arányát (relatív kockázat: 0,46; 2p<0,00001). Mindezek alapján DCIS emlőmegtartó műtétje után a posztoperatív besugárzás standard kezelésnek számít. A gyorsított részleges emlőbesugárzás vizsgálata így 0 stádiumú emlőrákban is indokolt.

Értekezésemben szereplő klinikai vizsgálatok közül két vizsgálatba csak I. stádiumú betegeket, míg a GEC-ESTRO vizsgálatba is csak szelektált II. stádiumú betegeket soroltunk be – a megengedett maximális tumor méret 3 cm volt, a hónalji nyirokcsomókban pedig egy nyirokcsomóban lehetett mikrometasztázis (pN1mi). Természetesen 4-5 cm-es primer tumor méret, illetve makroszkópos hónalji nyirokcsomó áttét (pN1a, pN2a és pN3a státusz) a részleges emlőbesugárzás ellenjavallatát képezik.

- 3. kérdés: További besorolási kritérium „invazív emlőrák bármely típusa”. A 24. táblázatban „Az akcelerált parciális emlőbesugárzás európai betegszelekciós**

ajánlásai” szerepelnek. Alacsony kockázat mellett az invazív lobuláris rák és a DCIS nem megengedett és közepes kockázatnál már megengedett. Nem értem miért.

Válasz: Az európai betegszelekciós ajánlások szerint (24. táblázat, 73. old.) az alacsony kockázatú betegcsoportban klinikai vizsgálaton kívül is alkalmazható a gyorsított részleges emlőbesugárzás, mivel megfelelő szintű tudományos bizonyíték áll rendelkezésre a napi klinikai rutinban való biztonságos alkalmazáshoz. A közepes kockázatú betegcsoportban (ide tartozik az invazív lobuláris rák és a DCIS is) csak klinikai vizsgálat keretében javasolt a parciális emlőbesugárzás, mivel itt még nem áll rendelkezésre megfelelő tudományos adat a klinikai vizsgálaton kívüli biztonságos alkalmazhatóságra. A magas kockázatú betegcsoportban pedig kontraindikált a részleges emlőbesugárzás.

A klinikai vizsgálatokba tehát besorolhatóak az invazív lobuláris rákok és a DCIS is, de vizsgálaton kívül a részleges emlőbesugárzás alkalmazása még nem javasolható. Hasonló a helyzet, mint néhány évtizeddel ezelőtt az emlőmegtartó műtétek bevezetése idején. Az első időszakban invazív lobuláris rák és DCIS esetén még nem javasoltak emlőmegtartó műtétet és csak később volt bizonyítható, hogy ezeknél az eseteknél is biztonsággal végezhető szervmegtartó műtét.

- 4. kérdés: Ugyanebben a táblázatban szerepel, hogy a neoadjuváns kezelés nem megengedett. Ez azt jelenti, hogy neoadjuváns kezelés után vagy neoadjuváns kezelésként? A beteg feltehetően a neoadjuváns kezelés után (ha az chemoterápia volt) jól járhatna a rövid kezeléssel.**

Válasz: A 24. táblázatban szereplő kitétel azt jelenti, hogy neoadjuváns kezelés után parciális emlőbesugárzás nem végezhető. Ilyen esetben mindig teljesemlő-besugárzást kell végezni, mivel általában lokálisan és/vagy regionálisan előrehaladott emlőrákoknál indikálunk neoadjuváns kezelést. Ezek az esetek pedig nem voltak besorolhatóak a részleges emlőbesugárzást vizsgáló klinikai tanulmányokba. Nagy valószínűséggel ezek az esetek a jövőben sem lesznek gyorsított részleges emlőbesugárzással kezelhetők.

- 5. kérdés: Miért jelent másodlagos végpontot az ellenoldali emlőrák és a távoli áttét? Lehet köze ezeknek a besugárzás típusához?**

Válasz: Vizsgálatainkban elsődleges végpont minden esetben az azonos oldali emlőben jelentkező lokális recidíva volt. Minden más, onkológiai szempontból jelentős eseményt másodlagos végpontnak tekintettünk. Elvileg a sugárkezelés típusa hosszú távon befolyásolhatja az ellenoldali emlőrák előfordulási gyakoriságát, amennyiben teljesemlő-besugárzás esetén nagyobb dózisu szórt sugárzás éri a másik emlőt. A távoli áttétek gyakoriságát csak másodlagosan befolyásolhatja a besugárzás típusa: amennyiben az egyik sugárkezelési technikával jelentősen megemelkedik a lokális recidívák aránya, úgy az másodlagosan forrása lehet később kialakuló távoli disszeminációnak is.

- 6. kérdés: Az adatok szerint a lokális recidíva nem rontja (vagy alig rontja) a túlélést. Van erre valamilyen magyarázat?**

Válasz: A lokális recidíva lehet forrása másodlagos disszeminációnak és ronthatja az emlőrák specifikus és teljes túlélést is, de ennek kimutatása csak hosszú követési idő után lehetséges. Ugyancsak az EBCTCG egy másik, korai invazív emlőrákokra vonatkozó metanalízise (Ref.: Lancet 2011;378:1707-1716) igazolta, hogy emlőmegtartó műtét után, a sugárkezelés

segítségével az első 10 évben minden negyedik megelőzött lokális recidívával 15 év követési idő után 1 emlőrákos halálozást előzhetünk meg. Ezt nevezi a szakirodalom „négy az egyhez” szabálynak. A gyakorlatban ez azt jelenti, ha a sugárkezelés a helyi daganatkiújulás 10 éves arányát 37%-ról 23%-ra csökkenti, akkor a 15 éves emlőrákos halálozás aránya nagyságrendileg 3-4%-kal csökken.

- 7. kérdés: A besugárzáshoz szükséges tűk behelyezése helyi érzéstelenítésben történik. Hogyan tolerálják a betegek? Miért van szükség 5 napos antibiotikum profilaxisra és miért esett a választás ciprofloxacinnra, mikor feltehetően a bőrflóra elleni védelműl adják, és a hossza is kérdőjeleket ébreszt bennem. A sebészetben 5 napos profilaxist csak ritka indikációban használjuk.**

Válasz: A betegek helyi érzéstelenítésen kívül intramuszkuláris Dolargan injekciót is kapnak, aminek hatására a kezelést rendkívül jól tolerálják.

Az 5 napos ciprofloxacinnal profilaxist 1996 óta alkalmazzuk, aminek oka az volt, hogy a szakirodalom emlőtűzdelés és brachyterápia után néhány százalékos arányban beszámolt gyulladásos szövődmenyről. A több mint 20 éve alkalmazott antibiotikus profilaxis mellett, saját anyagunkban egyetlen ilyen szövődmeny sem fordult elő. Lehetséges, hogy az 5 napos profilaxis „túlbiztosítást” jelent, és más antibiotikum is alkalmazható lenne, de a kedvező tapasztalatok miatt eddig nem merült fel bennünk a módosítás igénye.

- 8. kérdés: Az emlőmegtartó műtétek lényeges szempontja az, ne torzuljon az emlő egy lumpektomia vagy sectorialis excisio után, ezért a sebészek remodellálják a maradék emlőt. Ezek után pontosan meghatározható-e a tumorágy, ahova a besugárzást tervezik, illetve adják?**

Válasz: Értekezésemben szereplő vizsgálatok idején az onkoplasztikus technikák még nem terjedtek el Magyarországon, így a tumorágy lokalizálása a tumorágyba helyezett sebészi klippek és CT vizsgálat segítségével az esetek túlnyomó többségében nem okozott nehézséget. Az új onkoplasztikus szemlélet térnyerése óta a tumorágy lokalizálása olykor valóban nehezített, de ilyenkor is nagy segítséget jelentenek a tumorágyba helyezett sebészi klippek.

Megjegyezném, hogy a szűrésen felfedezett kicsi (T1) méretű daganatoknál az onkoplasztikus technikák rutinszerű alkalmazását nem minden esetben tartom indokoltnak, mivel hagyományos technikákkal is jó kozmetikai eredmény érhető el. A hazai felfutás után minden bizonnyal az onkoplasztikus technikák is megtalálják majd az őt megillető helyüket az emlősebészetben.

- 9. kérdés: A nemzetközi tanulmányban szereplő korai stádiumú betegek chemoterápiában is részesültek. Nekem túlkezelésnek tűnik egy T1N0 beteg adjuváns chemoterápiája.**

Válasz: A GEC-ESTRO vizsgálatban minden központ a saját intézete által elfogadott protokoll szerint indikálta az adjuváns szisztémás kezeléseket. A besorolt betegek mindössze 11%-a részesült adjuváns kemoterápiában. Tekintettel arra, hogy a besorolt betegek 11%-ánál pT2 tumor méret, 9%-ánál grade 3 tumor, illetve 5%-ban „triple negatív” daganat fordult elő, így a kemoterápia alkalmazási gyakorisága a nemzetközi kezelési elveknek megfelelt.

- 10. kérdés: Vannak-e prediktív faktorok a lokális recidíva előrejelzésére?**

Válasz: Az értekezésemben szereplő unicentrikus randomizált vizsgálatunkban végeztünk alcsoporthoz tartozó elemzést, ami alapján ebben az eleve szelektált, jó prognózisú betegcsoportban mindössze a fiatal (40 év alatti) életkor és a hormonterápia hiánya bizonyult a lokális recidíva szempontjából szignifikáns prediktív faktornak.

Kevésbé szelektált emlőrákos betegcsoportban a lokális recidíva gyakoriságát befolyásoló szignifikáns faktor még a sebészi szél állapota (pozitív versus negatív) és az ép szél mm-ben mért szélessége, az extenzív intraduktális komponens, illetve a nyirokérbetörés jelenléte. Saját vizsgálatainkban a szövettani grade és a receptor státusz nem befolyásolta a helyi daganatkiújulás kialakulásának kockázatát.

Megköszönve Horváth Örs professzor Úr bírálatát és kérdéseit, kérem válaszaim szíves elfogadását.

Budapest, 2017. május 03.

Dr. Polgár Csaba